

MỤC LỤC

Y HỌC VIỆT NAM THÁNG 8 - SỐ ĐẶC BIỆT/2014

CHUYÊN ĐỀ: HỘI NGHỊ KHOA HỌC HỘI HÓA SINH Y DƯỢC HÀ NỘI
VÀ CÁC TỈNH PHÍA BẮC LẦN THỨ XIX

----- 000 -----

- 1 **Đánh giá kết quả triển khai chính sách quản lý chất lượng xét nghiệm tại** 5
Tp.HCM và các tỉnh giai đoạn 2007 – 2014
Nguyễn Tấn Bình, Tăng Chí Thượng, Nguyễn Trọng Khoa,
Trần Hữu Tâm, Lê Thị Thùy Như, Trần Mỹ Hạnh
- 2 **Biểu hiện, tinh sạch L-Asparaginase tái tổ hợp trong E. Coli và thử nghiệm** 13
độc tính trên dòng tế bào ung thư máu
Nguyễn Thị Hiền Trang,
Đỗ Thị Tuyên, Quyền Đình Thi
- 3 **Thiết lập giá trị tham chiếu của Eutrophil Gelatinase - Associated Lipocain** 18
(NGAL) niệu ở trẻ em
Trần Thị Chi Mai, Phạm Văn Thắng,
Hoàng Trung Kiên, Nguyễn Thị Huệ
- 4 **Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và một số chỉ số hóa sinh huyết tương ở bệnh** 23
nhân đái tháo đường tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên
Nguyễn Thị Hoa, Lê Thị Hương Lan, Nguyễn Thu Hà
- 5 **Nghiên cứu nồng độ hs-CRP và một số chỉ số hóa sinh ở bệnh nhân đau** 29
thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim tại Bệnh viện Đa khoa Trung
ương Thái Nguyên
Lê Thị Hương Lan, Dương Hồng Thái, Trần Quốc Tuấn
- 6 **Nhận diện hệ Protein HDL và LDL trong huyết thanh bệnh nhân hội chứng** 36
mạch vành cấp
Đỗ Hữu Chí, Phạm Đức Đan, Nguyễn Tiến Dũng,
Nguyễn Thị Minh Phương, Lê Thị Bích Thảo, Đỗ Doãn Lợi,
Nguyễn Bích Nhi, Phan Văn Chi
- 7 **Ảnh hưởng của Dioxin đến nồng độ Hormon Cortisol, Cortison của mẹ và** 42
cân nặng trẻ sơ sinh ở khu vực phơi nhiễm Dioxin
Đào Văn Tùng, Trần Hoài Nam, Đặng Đức Nhu,
Phạm Thiệp Ngọc, Teruhiko Kido, Seijiro Homma

- 8 **Phân tích quan hệ về loài của sán lá gan lớn (*Fasciola* Spp) trong họ Fasciolidae ở người và động vật tại Việt Nam trên cơ sở gen 28S Ribosome** 49
**Nguyễn Thị Bích Nga, Nguyễn Thị Khuê,
Đỗ Thị Roan, Hoàng Thị Minh Châu, Lê Thanh Hòa**
- 9 **Sự thay đổi nồng độ CD33 và tế bào Blast trong máu các bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy trước các đợt điều trị hóa chất** 54
Đào Huyền Uyên, Hoàng Thị Bích Ngọc, Lê Quang Huân
- 10 **Nồng độ các Hormon AMH, FSH, LH, E2, và Prolactin ở bệnh nhân khám vô sinh hiếm muộn tại Bệnh viện Phụ sản TW** 60
Trần Thị Mỹ Dung, Nguyễn Văn Dương
- 11 **So sánh mối liên quan của nồng độ AMH, FSH, E2 huyết thanh với đáp ứng kích thích buồng trứng ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm** 66
**Lê Viết Nguyên Sa, Lê Thị Phương Anh, Hồ Văn Lang
Hà Nguyễn Tường Vân, Nguyễn Thị Thanh Bình**
- 12 **Sử dụng quy trình Selex sàng lọc Aptamer nhận biết đặc hiệu vi khuẩn *Escherichia Coli* O157:H7** 72
**Lê Thị Hạnh, Phạm Văn Phúc, Nguyễn Thanh Thủy,
Lã Thị Huyền, Nghiêm Thị Hà Liên,
Nguyễn Thị Thu Thủy, Lê Quang Huân**
- 13 **Nghiên cứu tình trạng kháng Insulin ở bệnh nhân xơ gan điều trị tại khoa nội tiêu hóa Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên** 80
**Dương Hồng Thái, Trần Ngọc Anh,
Đinh Thị Ánh Nguyệt, Thân Thúy Hà**
- 14 **Di chứng thần kinh của trẻ vàng Da tăng Biliurubin phải thay máu và một số yếu tố ảnh hưởng** 88
Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Thành Trung
- 15 **Nghiên cứu nồng độ Troponin T hs trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Hữu Nghị** 96
**Nguyễn Văn Hưng,
Nguyễn Thị Phương Ngọc, Đỗ Hồng Quảng**
- 16 **C-peptid và HbA1c ở bệnh nhân đái tháo đường Typ 2 điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Việt tiếp Hải Phòng** 102
**Đào Văn Tùng, Trần Hoài Nam, Trần Trinh Anh,
Nguyễn Thị Như Ái, Nguyễn Thị Mai Hương**

- 17 **Xác định nồng độ của PCT và CRP huyết thanh và so sánh giá trị của chúng trên bệnh nhân viêm màng não vi khuẩn** 108
**Trần Hữu An, Hoàng Thị Thu Hương, Lê Thị Phương Anh
Lê Thị Thu Hà, Tôn Thất Ngọc**
- 18 **Bước đầu nghiên cứu phát triển phương pháp chuẩn đoán các tự kháng thể ở bệnh nhân nhược cơ (Myasthenia Gravis) trên cơ sở tế bào** 114
**Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Văn Thuật,
Lê Thị Ánh Tuyết, Jan-Heiner Küpper**
- 19 **Phân lập, định danh chủng vi sinh vật màu đỏ sinh tổng hợp hoạt chất Prodigiosin ứng dụng hỗ trợ điều trị ung thư** 120
**Nguyễn Sỹ Lê Thanh, Lê Đình Quyền,
Vũ Trọng Lượng, Đỗ Thị Tuyên, Vũ Thị Ngọc,
Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Quyền Đình Thi**
- 20 **Khảo sát hoạt độ LDH ở bệnh nhân u Lympho ác tính không Hodgkin điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108** 125
Nguyễn Thị Lập, Nguyễn Thị Minh Phương
- 21 **Khảo sát hàm lượng Thrombin trong phổi của một số động vật ứng dụng làm nguyên liệu sản xuất băng gạc cầm máu tức thì** 132
**Nguyễn Thị Hồng Nhung, Đỗ Thị Tuyên,
Nguyễn Thị Thảo, Lê Minh Trí, Quyền Đình Thi**
- 22 **Ứng dụng kĩ thuật hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán, phân loại ung thư vú và định hướng điều trị** 137
**Nguyễn Thị Giang An, Trần Thị Truyền,
Phạm Thị Như Quỳnh, Lê Thị Ánh Tuyết,
Trần Đức Hùng, Nguyễn Quang Trung**
- 23 **Nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số hóa sinh chức năng gan trên lợn được ghép tụy thực nghiệm** 143
Lê Thanh Hà, Phạm Văn Trân
- 24 **Đánh giá tình trạng mật độ xương ở các bệnh nhân nữ Basedow tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ** 149
Trịnh xuân Tráng, Lưu Thị Bình, Nguyễn Tiến Đoàn
- 25 **Phát hiện các đột biến kháng thuốc của Virus viêm gan B từ các bệnh nhân bị viêm gan B mạn ở miền Bắc Việt Nam** 158
**Nguyễn Nghiêm Luật, Nguyễn Hữu Quyền,
Đặng Văn Tấn, Vũ Mạnh Hồng,
Nguyễn Thị Thu Hương, Võ Ngọc Lan, Phạm Hùng Vân**

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN, PHÂN LOẠI UNG THƯ VÚ VÀ ĐỊNH HƯỚNG ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Thị Giang An*, Trần Thị Tuyền*,
Phạm Thị Như Quỳnh*, Lê Thị Ánh Tuyết***,
Trần Đức Hùng**, Nguyễn Quang Trung**

TÓM TẮT

Ung thư vú (UTV) là một trong những loại ung thư thường gặp và diễn biến phức tạp nhất ở phụ nữ. Sự đa dạng của UTV đã gây khó khăn cho việc lựa chọn phác đồ điều trị cụ thể. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài này là: Sử dụng thành tựu của công nghệ y sinh, thông qua các marker phân tử theo nguyên lý miễn dịch để chẩn đoán, phân loại ung thư biểu mô tuyến vú. Trên cơ sở đó nhằm tiên lượng và định hướng điều trị cho bệnh nhân. Khảo sát 75 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú (UTBMTV) kết quả cho thấy: Độ tuổi bị bệnh cao nhất là 50-59 (40%), vị trí khối u trái là 53,3%, phải (46,7%), trong đó 40% bệnh nhân có hiện tượng di căn sang hạch nách. Khi phân loại mô học cho thấy UTBMTV phân bố trên các thể khác nhau, trong đó phổ biến nhất là thể ống xâm nhập (73,3%). Trong 55 trường hợp UTBM thể ống xâm nhập tỉ lệ độ mô học I, II lần lượt là 27,3% và 72,7%. Kết quả phân tích hóa mô miễn dịch (HMMĐ) ở những bệnh phẩm UTBMTV biểu hiện ER+, PR+, HER-2+ với tỉ lệ lần lượt 38,7%, 66,7%, 32%. Phân nhóm UTV cho thấy: tỷ lệ nhóm 1A là 12 %; 1B là 12 %; 1C là 1,3%; 2A là 24,0%; 2B là 18,7%; 2C là 2,6%; ER/PR-,HER2+(8%); ER/PR-, HER2- (22,7%).

SUMMARY

APPLICATION OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY TECHNOLOGY IN THE DIAGNOSIS, CLASSIFICATION AND TREATMENT OF BREAST CARCINOMA

Breast cancer is one of the most common and most complicated cancers in women. The variety of breast cancer makes it difficult in selecting a specific treatment regimen. Objective of this study is to use achievements of biomedical engineering through immunological markers for diagnosis and classification of breast carcinoma, therefore, to predict and orient treating patients. Results of study: 75 cases of breast carcinoma showed that the highest age of patients is from 50 to 59 year (accounted for 40 %); tumor location was on the left (53.3%), 46.7% was on the right; 40% of total patients had metastases in the axillary lymph nodes. Histological classification denoted that breast carcinoma appears in different places, most common in the penetrated ductal (causing mammary ductal carcinoma (55 cases, accounted for 73.3%). Among 55 cases of mammary ductal carcinoma, the rate I and II of histology were 27.3% and 72.7%, respectively. The results of immunohistochemistry on specimens of breast carcinoma with ER+, PR+, and HER-2+ were 38.7%, 66.7%, 32%, respectively. The Subgrouping of breast carcinoma, 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, ER/PR-, HER2 and ER/PR-, HER2- accounted for 12%, 12%, 1.3%, 24.0%, 18.7%, 2.6%, 8%, and 22.7%, respectively.

* Khoa Sinh – Đại học Vinh

** Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

*** Khoa Tự nhiên – Đại học Hồng Đức

Phân biện khoa học: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là một trong những ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ trên thế giới

cũng như ở Việt Nam. Ở Châu Âu, năm 2006 có khoảng 3,2 triệu người được chẩn đoán ung thư và 1,7 triệu người đã từ vong, trong đó ung thư vú chiếm 13,5%.[4]. Tại Việt Nam trong những năm gần đây tỷ lệ ung thư vú có xu hướng tăng dần: Theo Nguyễn Bá Đức, ở Hà Nội năm 1998 có 20,3/100.000 phụ nữ, vào các năm 2001- 2004 tăng lên 29,7/100.000. Theo Nguyễn Chấn Hùng, ở Thành phố Hồ Chí Minh, năm 1998 có 16/100.000, năm 2003 tỷ lệ này 19,4/100.000 [4].

Trong chẩn đoán ung thư, mô bệnh học thông thường (nhuộm HE) được xem là tiêu chuẩn vàng, nhưng việc chẩn đoán bằng mô học chủ yếu dựa vào hình thái và cấu trúc mô học của tế bào. Trong khi đó, các tế bào ung thư có thể biểu hiện hình thái giống nhau nhưng lại có nguồn gốc khác nhau. Vì thế các nhà giải phẫu bệnh gặp nhiều khó khăn trong việc xác định rõ nguồn gốc tế bào. Sự ra đời và phát triển của kỹ thuật HMMD là một trong những chỉ định để xác định rõ tính chất sinh học của quần thể tế bào trong cùng một dòng nhưng chức năng khác nhau. Thậm chí HMMD còn có thể xác định các tác nhân gây bệnh do vi khuẩn hay virus. Theo đó, HMMD có thể giúp các bác sỹ lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng diễn biến của bệnh. Bên cạnh đó HMMD còn hỗ trợ cho việc điều trị đúng đích, nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và tránh tổn thương cho các tế bào lành. Trong nước, HMMD đã được triển khai ở nhiều cơ sở y tế lớn. Tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An, HMMD bước đầu đã được

ứng dụng tại phòng xét nghiệm Giải phẫu bệnh-Tế bào. Mục tiêu của công trình này là ứng dụng HMMD trong việc chẩn đoán, phân loại và định hướng điều trị cho các bệnh nhân UTBMTV dựa vào các marker phân tử như ER, PR, HER2.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mẫu vật: Sử dụng các mẫu tiêu bản mô bệnh học và các khối nền lưu trữ bệnh phẩm của 75 bệnh nhân đã được xác định UTBMTV bằng kỹ thuật hóa mô tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

2.2. Hóa mô: Mẫu được xử lý và đúc trong parafin và cắt từ 3 μ m, cố định lên lam kính và nhuộm HE (Sheehan và Hrapchak, 1980).

2.3. Phân loại mô học: dựa trên tiêu chuẩn phân loại của WHO 2003. Phân độ mô học UTBMTV thể ống xâm nhập theo Scraff Blom Richardson, cải tiến bởi Elston và Ellis (1991).

2.4. Hóa mô miễn dịch: Tiêu bản được cắt 3 μ m và ủ qua đêm. Sau đó, tiến hành tẩy parafin bằng xylene, cồn (70°, 90°, 100°). Bộc lộ kháng nguyên với pH 6 ở nhiệt độ 90-95°C trong 15 phút; khử peroxylase nội sinh bằng H₂O₂ 3% trong 10 phút. Ủ kháng thể 1 (ER, PR, HER-2) trong 60 phút, rửa bằng TBS. Ủ Kháng thể 2 trong 30 phút, sau đó nhỏ dung dịch DAB, rửa bằng TBS. Cuối cùng nhuộm hematoxylin.

2.5. Đánh giá kết quả nhuộm HMMD

* Đối với ER, PR: Sử dụng kháng thể đơn dòng từ chuột. Đánh giá kết quả theo thang điểm Allred, dựa vào tỷ lệ và cường độ bắt màu của tế bào u như sau:

Mức độ	Tỷ lệ bắt màu (PS)						Cường độ bắt màu (IS)			
	0	1/100	1/10	1/3	2/3	1	Không	Yếu	Vừa	Mạnh
Điểm	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3

Tổng điểm = PS + IS; Dương tính: tổng điểm > 0

* **Cách đánh giá thụ thể Her2:** Sử dụng kháng thể thô đa dòng kháng người. Đánh giá theo tiêu chuẩn của Dako, dựa trên khả năng bắt màu của màng tế bào u. Mẫu dương tính là mẫu có cường độ bắt màu 2(+) và 3(+).

2.6. Phân tích số liệu thống kê: Các số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 16.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi mắc bệnh

Bảng 1: Đặc điểm và mối liên quan tuổi UTBMTV với các marker phân tử

Nhóm tuổi		30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	r	p
Số bệnh nhân		11 (14,5%)	19 (25,3%)	30 (40%)	9 (12%)	5 (6,6%)	1 (1,3%)		
ER(+) (n=29)	SL	5	7	12	2	2	1	0,02	0,989
	Tỷ lệ	17,2	24,1	41,4	6,9	6,9	3,4		
PR(+) (n=50)	SL	7	14	20	5	3	1	0,05	0,658
	Tỷ lệ	14,0	28,0	40,0	10,0	6,0	2,0		
HER2(+) (n=24)	SL	2	9	9	2	2	0	-0,08	0,473
	Tỷ lệ	8,3	37,5	37,5	8,3	8,3	0,0		

3.2. Kích thước và vị trí khối u

Bảng 2: Đặc điểm khối u và mối liên quan với các marker phân tử

Đặc điểm		n	Tỷ lệ	ER (+)		PR (+)		HER2 (+)	
				SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
Kích thước khối u (n=75)	T < 2cm	14	18,67	6	21,4	9	19,1	4	18,2
	2cm < T < 3cm	19	25,33	9	32,1	14	29,8	3	13,6
	3cm < T < 4cm	26	34,67	7	25,0	17	36,2	12	54,5
	4cm < T < 5cm	10	13,33	4	14,3	4	8,5	3	13,6
	T > 5cm	1	1,33	0	0,0	1	2,1	0	0,0
	Không rõ tình trạng	5	6,67	2	7,1	2	4,3	0	0,0
Vị trí u (n=75)	Phải	35	46,7	12	41,4	25	50	14	58,3
	Trái	40	53,3	17	58,6	25	50	10	41,7
Di căn hạch (n=75)	Không di căn	31	37,9	11	44	22	29,3	7	29,2
	< 3 hạch	11	24,1	7	16	8	10,7	3	12,5
	> 3 hạch	25	31,0	9	30	15	20	12	50,0
	Không rõ TT	8	6,9	2	10	5	6,7	2	8,3
	p			0,869		0,412		0,049	

3.3. Kết quả mô bệnh học

Bảng 3: Phân loại và phân độ mô bệnh học

Đặc điểm		Tổng		ER (+)		PR (+)		HER2 (+)	
		n	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
Phân loại mô bệnh học (n=75)	Thế ống xâm nhập	55	73,3	22	75,9	39	78,0	17	70,8
	Thế ống nhỏ	11	14,7	5	17,2	4	10,3	2	8,3
	Thế nội ống	2	2,6	0	0,0	2	50,0	2	8,3
	Thế trứng cá	1	1,3	1	3,4	1	50,0	1	4,2
	Thế tiêu thụ xâm nhập	1	1,3	0	0	0	0	0	0
	Thế tiêu thụ	1	1,3	0	0	0	0	0	0
	Thế tủy	1	1,3	0	0	1	2,0	0	0,0
	Thế nhày	1	1,3	1	3,4	1	2,0	1	4,2
	Thế vi nhú xâm nhập	1	1,3	0	0	1	2,0	1	4,2
	Tuyến nhú	1	1,3	0	0	1	2,0	0	0
	p			0,659		0,300		0,653	
Độ mô học (55 TH thế ống xâm nhập)	Biệt hóa rõ (Độ I)	15	27,3	5	6,7	9	12,0	3	4,0
	Biệt hóa vừa (Độ II)	40	72,7	17	22,7	30	40,0	14	18,7
	Biệt hóa kém (Độ III)	0	0	0	0	0	0	0	0
	r			0,083		0,147		0,145	
	p			0,545		0,234		0,292	

3.4. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

Bảng 4: Tỷ lệ biểu hiện của các marker phân tử

Đặc điểm		ER (+)		PR (+)		HER2 (+)	
		SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ
Dương tính	Dương tính 1(+)	17	22,7	20	26,7	18	24,0
	Dương tính 2(+)	7	9,3	12	16	7	9,3
	Dương tính 3(+)	5	6,7	18	24	17	22,7
	Tổng	29	38,7	50	66,7	42	56,0
	p						
Âm tính		46	61,3	25	33,3	33	44

Bảng 5: Phân nhóm ung thư biểu mô tuyến vú

Các marker		SL	Tỷ lệ	Tổng số	r	p
Nhóm 1 ER/PR (+) HER-2(+)	(1A): ER+/PR+,HER2+	9	12,0	24 %	$r_{(HER2, ER)} = -0,016$	0,889
	(1B): ER-/PR+,HER2+	9	12,0			
	(1C): ER+/PR-,HER2+	0	0,0			
Nhóm 2 ER/PR(+), HER2 (-)	(2A): ER+/PR+,HER2-	18	24,0	45,3 %	$r_{(PR, ER)} = 0,445$	0,000
	(2B): ER-/PR+,HER2-	14	18,7			
	(2C): ER+/PR-,HER2-	2	2,7			
Nhóm 3	ER/PR (-), HER2 (+)	6	8,0	8 %		
Nhóm 4	ER /PR(-), HER2 (-)	17	22,7	22,7	$r_{(PR, HER2)} = 0,121$	0,300

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả nghiên cứu của Onitilo AA và cs năm 2009, căn cứ vào sự biểu hiện đồng thời của các marker ER, PR và HER2 đã chia UTBMTV làm 4 nhóm chính: nhóm 1: ER/PR(+)HER2(+) phù hợp với kiểu hình ống B (Luminal B); nhóm 2: ER/PR(+)HER2(-) phù hợp với kiểu hình ống A (Luminal A); nhóm 3: ER/PR(-)HER2(+) gọi là kiểu hình HER2 và nhóm 4: ER/PR(-)HER2(-) gọi là bộ ba âm tính phù hợp với kiểu hình giống đáy (basal-like). Trong công trình nghiên cứu này, chúng tôi cũng đã phân loại UTBMTV làm 4 phân như trên. Với sự phân chia này đã tạo thành các phân nhóm đáp ứng với sự biểu hiện của nội tiết hoặc sự khuếch đại của gen Her 2/neu.

Nghiên cứu về ý nghĩa biểu hiện của các thụ thể estrogen (ER) và progesteron (PR) Allred và cs (1998) cho rằng 2 thụ thể này có vai trò quyết định đáp ứng 70% liệu pháp nội tiết. Chính vì vậy, nếu cắt bỏ nguồn sản xuất estrogen thì bệnh nhân sẽ có đáp ứng lâm sàng giống như điều trị bằng thuốc kháng nội tiết. HER2 là một thụ thể glycoprotein trên màng tế bào được tổng hợp từ proto-oncogen Her-2/neu, nằm tại vị trí 21 trên nhiễm sắc thể 17. Sự biểu hiện quá mức của thụ thể này trong UTBMTV là một tiên lượng xấu, đặc biệt là trong nhóm bệnh nhân có di căn hạch nách. Ngày nay với sự phát triển của công nghệ sinh học, người ta đã chế tạo ra các kháng thể đơn dòng như Herceptin (trastuzumab). Sự kết hợp Trastuzumab và hóa chất có khả năng kéo dài sự sống cho các bệnh nhân UTBMTV.

Kết quả nghiên cứu 75 bệnh nhân cho thấy, nhóm PR dương tính 66,7%, ER dương tính 38,7%, Her-2+ 32,0% (bảng 4). Trong đó, estrogen và progesterone có mối tương quan thuận vừa với nhau với $0 < r < 0,25$; $p < 0,01$. Theo Đặng Công Thuận và cs (2011), estrogen và progesterone có tương quan chặt chẽ với nhau và tương quan nghịch với HER-

2. Nghiên cứu về phân nhóm của UTBMTV (bảng 5) cho thấy: tỷ lệ biểu hiện của ER/PR(+)HER2(+) là 24%, đây là sự biểu hiện đồng thời cả yếu tố nội tiết và sự hoạt hoá của gen Her2/neu. Sự biểu hiện của ER/PR(+)HER2(-) chiếm tỷ lệ cao nhất (45,3%). Phân nhóm này với xu hướng chỉ biểu hiện thụ thể nội tiết và không có sự biểu hiện gen HER2/neu cùng với tỉ lệ phần bào thấp, thường có tiên lượng tốt và tỉ lệ tái phát thấp. Đối với nhóm này có thể chỉ điều trị kháng nội tiết hoặc bằng cách cắt nguồn estrogen từ buồng trứng. Tỷ lệ phân nhóm này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo, 2011 (44,7%) và thấp hơn Carey LA (67%)[3]; Phân nhóm ER/PR(-)HER2(+) chỉ chiếm tỷ lệ 8%, song đây là phân nhóm có đáp ứng điều trị nhưng tiên lượng xấu. Nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo và cs năm 2011 trên nhóm này cho tỷ lệ 17,9%. Phân nhóm ER/PR(-)HER2- chiếm 22,7% là phân nhóm không có sự biểu hiện của nội tiết và gen HER2/new, do vậy cần xét nghiệm thêm với marker phát hiện cytokeratin (CK5/6, CK7...) để phát hiện sự biểu hiện gen BRCA. Nếu kết quả âm tính được xem như tuyến u vú bình thường.

Xét về giới tính cho thấy, UTV chỉ xuất hiện ở nữ giới, mặc dù các công trình nghiên cứu khác đã chỉ ra UTV có thể xuất hiện ở cả nam giới, tuy nhiên tỷ lệ mắc rất thấp. UTV xuất hiện với tỷ lệ cao ở độ tuổi 50-59 (40%); tiếp đến là nhóm tuổi 40-49 (25,3%), không có trường hợp nào ở độ tuổi dưới 30 (bảng 1). Như vậy độ tuổi mắc bệnh trung bình $51,9 \pm 11,9$, đây là độ tuổi mãn kinh. Vì thế, sự rối loạn về hormon nội tiết đã góp phần gia tăng tỷ lệ UTV. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác [1][2][3][4].

Nghiên cứu về vị trí tổn thương do UTV, thường gặp ở vú trái nhiều hơn vú phải. Vị trí tổn thương UTV không được xem là yếu tố tiên lượng và định hướng điều trị bệnh. Kiểm

tra kích thước khối u sau phẫu thuật cho thấy, khối u có kích thước từ $3 < T < 4$ cm là chủ yếu (34,67%) (bảng 2), tuy nhiên trong nghiên cứu này chưa thể hiện được mối tương quan giữa kích thước u với thụ thể nội tiết ($-0,25 < r < 0$; $p > 0,05$). Khi nghiên cứu tỷ lệ các khối u có kích thước từ 2-5 cm Trần Văn Hoà, 2001 cho kết quả 73%; Lê Quốc Sử, 2004 là 49,7%; Đặng Công Thuận 2006 là 47,5% [3].

Tình trạng di căn hạch nách và số lượng hạch nách được xem là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỷ lệ sống còn và tỷ lệ tái phát bệnh sau điều trị. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ di căn sang hạch nách chiếm 55,1%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Đặng Công Thuận, 2011 (51,3%)

UT phân bố tương đối đa dạng nhưng trong đó thể ống xâm nhập có tỉ lệ cao nhất (73,3%). UTBM thể ống nhỏ thấp hơn (14,7%). Các trường hợp khác chiếm tỉ lệ rất thấp. Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu của trước đây [2][4].

Độ mô học: Độ mô học có ý nghĩa quan trọng trong việc tiên lượng và điều trị bệnh. Phân tích 55 trường hợp UTBMTV thuộc thể ống xâm nhập kết quả cho thấy: độ II chiếm tỷ lệ cao nhất (72,5%), độ I chỉ chiếm 27,3% và không có độ III. Trong đó, tập trung cao vào nhóm PR dương tính (40%). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Đặng Công Thuận, 2007 tỷ lệ độ III chiếm ưu thế (50%), độ II chiếm 44,3%.

V. KẾT LUẬN

Căn cứ vào các marker phân tử trong HMMD chúng tôi đã chia UTBMTV thành 4 phân nhóm. Sự biểu hiện nhóm ER/PR(+)HER2(-) chiếm tỷ lệ cao nhất (45,3%), nhóm PR dương tính 66,7%, ER dương tính 38,7%, Her-2+ 32,0%; phân

nhóm ER/PR(-) HER2(+) chiếm tỷ lệ 8% và phân nhóm ER/PR(-)HER2- chiếm 22,7%. Các phân nhóm này có sự khác biệt về độ tuổi biểu hiện, kích thước khối u, loại mô học và độ mô học. Bệnh cách đó tỷ lệ bệnh nhân có hiện tượng di căn hạch cao (chiếm 55,1%). Kết quả này cho thấy, sự đa dạng sinh học của ung thư vú, các phân nhóm này giúp định hình các nguy cơ cũng như tiên lượng diễn biến của bệnh. Đây là nghiên cứu bước đầu cung cấp những dữ liệu phân tử với mong muốn hỗ trợ cho điều trị ngày càng tốt hơn. Hy vọng trong những nghiên cứu dài hơn, theo dõi đáp ứng điều trị của bệnh nhân cũng như diễn tiến của bệnh, chúng ta sẽ cung cấp thêm những yếu tố nguy cơ tái phát, di căn, đáp ứng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adedayo A. Onitilo, Jessica M. Engel, Robert T. Greenlee and Bickol N. Mukesh (2009), "Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival" *Clinical Medicine & Research*, Volume 7, Number 1/2: 4-13
2. Đặng Công Thuận, Nguyễn Phúc Duy Quang, 2011. "Nghiên cứu sự bộc lộ ER, PR, HER2 và nồng độ CA 15-3 trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 15 (2), tr. 107-113.
3. Đặng Công Thuận, 2012. "Hoá mô miễn dịch trong ung thư vú". Tạp chí phụ sản, tập 10, số 3, tr74-83.
4. Đoàn Thị Phương Thảo, 2011. "Nghiên cứu gen Her -2/neu và phân loại phân tử ung thư vú". Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.